Lane Medical Library

Beobachtung der Veränderungen im Blute nach Zusatz von Dinatriumphosphat und die Verwendung dieses Salzes bei Transfusionsexperimenten.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe,
welche
nebst beigefügten Thesen
mit Zustimmung der Hohen medicinischen Fakultät
der Königl. Universität zu Greifswald
am
Dienstag, den 14. Juli 1896
Mittags 12½ Uhr
öffentlich verteidigen wird

Martin Clamann
aus Zühlsdorf Kr. Arnswalde Nmk.

Opponenten:
Herr Dr. med. Paul Martins.
Herr Dr. med. Georg Maillefert.

Greifswald.
Druck von Julius Abel.
1896.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154003_0296

Meinen Eltern.

Die Faserstoffgerinnung des Blutes ist ein Prozess, der sich in einem animalen Gewebe abspielt, welches in Berührung mit seinem natürlichen, intakten Behälter — der Innenwand des Gefässrohrs — ein vollkommen flüssiges Stroma (Plasma) besitzt, in dem seine zelligen Elemente suspendiert sind. In den Beziehungen, die das kreisende Blut mit seiner Gefässwand unterhält, muss ein natürliches, Gerinnung verhütendes Moment liegen. Wenn plasmatische Flüssigkeiten innerhalb der Peritoneal- oder Pleurahöhle — die wie die Gefässe eine endotheliale Wand besitzen — flüssig bleiben, sobald sie aber dieselbe verlassen, gerinnen, so darf man schliessen, dass auch Peritoneum und Pleura ähnliche Gerinnung hemmende Kraft besitzen wie die innere Gefässwand. An zwei pleuritischen Exsudaten verschiedener Personen, die in hiesiger mediz. Klinik durch Punktion gewonnen wurden, konnte ich selbst beobachten, dass sie vollkommen flüssig ihre Höhlen verliessen, im Glasgefäss aufgefangen, aber spontan gerannen und zwar mit erheblicher Differenz in Gerinnungszeit und -Umfang. Das erstgewonnene Exsudat (24. 3. 96) gerann nach 15 Min. bei rascher, reichlicher Fibrinbildung, das zweite (16. 4. 96) bot bei gleichen äusseren Bedingungen nach 47 Min. die ersten Gerinnungszeichen, noch bis zum zweiten Tage nahm sein Fibrin an Masse zu, war aber auch dann noch relativ geringer als das der vorerwähnten Flüssigkeit. Es soll hier besonders bemerkt werden, dass die Flüssigkeiten ohne nennenswerte Blutbeimischung aufgefangen wurden; die un-

vermeidlich durch die Punktion beigemischten winzigen Blutspuren kommen in Anbetracht der grossen Flüssigkeitsmenge nicht wesentlich in Betracht, denn in jedem Falle betrug die entleerte Menge der Punktionsflüssigkeit gegen $1^1/_2$ Lt.

Auf welchen physiologischen Vorgängen die natürliche Gerinnungshemmung intra vasa beruht, ist zur Zeit noch eine offene Frage, wie denn der komplizierte Process der Faserstoffgerinnung überhaupt noch nach mancher Richtung hin klärender Forschung bedarf. Wohl liegen uns bereits Experimente vor, die dem Forscher den Weg weisen: Ich erwähne nur, dass man defibriniertes Blut in das Gefässrohr eines lebenden Säugers injizieren kann, ohne die nach der Theorie (Al. Schmidts Lehre der Fibringeneratoren) zu erwartende Gerinnung in grösserer Ausdehnung folgen zu sehn. Demnach werden im Gefäss des Versuchstieres die mit dem defibrinierten Blut injizierte fibrinoplastische Substanz und das Fibrinferment so unwirksam gemacht, dass sie mit der im zirkulierenden Blut bereits präexistierenden fibrinogenen Substanz kein Fibrin zu bilden vermögen.

Es scheint mir der Beachtung wert, dass wir im kreisenden Blut die weissen Blutkörperchen (welche fibrinoplastische S. und Fibrinferment liefern cf. Al. Schmidt in Pflüg. Archiv IX. S. 353 ff.) im sogenannten „Randstrom“ antreffen, wo sie in viel innigerer Beziehung zur Gefässwand stehen wie die axial schwimmenden roten Blutkörperchen, die bei der Fibrinbildung als solcher kein notwendiger Faktor sind. Es wird daher die Vermutung, dass die physiologische Bedeutung des „Randstroms“ in der natürlichen Gerinnungshemmung liegt, nicht befremdend erscheinen.

Neben der Gerinnungshemmung intra vasa kennen wir auch eine künstliche, die uns erlaubt, Blut ausserhalb des Organismus in flüssigem Zustande zu erhalten. Diesem Zweck dienen sehr zahlreiche und verschiedene Mittel. (Landois

Lehrb. d. Physiolg. des Menschen. Aufl. 9. S. 32.) Von chemischen Agentien sind es vorzüglich eine Reihe anorganischer Salze, welche, im Blut gelöst, seine Gerinnung hindern oder verzögern.

Von Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. L. Landois wurde mir im Sommer 95. die Aufgabe überwiesen, einen chemischen Körper experimentell zu erproben, der ohne Schädigung der zelligen Elemente des Blutes dieses vor der Gerinnung schützen und es geeignet machen sollte zur Transfusion in das Gefässsystem des Versuchstieres. In wohlwollender Weise wurde mir umfangreiche Benutzung der Institutsmittel gestattet; hierfür, sowie für die Anregung zur Bearbeitung genannter Aufgabe spreche ich Herrn Prof. Landois an dieser Stelle in Ehrerbietung meinen Dank aus.

Nach mehreren Vorversuchen, die namentlich dem Verhalten der roten Blutkörperchen bei Zusatz verschiedener Salze resp. Alkalien galten, wählte ich als geeignet zur Lösung der mir gestellten Aufgabe das Dinatriumphosphat ($Na_2 H PO_4$), sekundäres saures phosphorsaures Natron oder schlechtweg natrium phosphoricum genannt. Dieses Salz ist das beständigste der drei phosphorsauren Natronsalze. Das von mir benutzte Präparat löste sich bei mittlerer Zimmertemperatur (17°—18° C.) zu 9% in aq. dest., in wenig geringerer Menge im Blutserum des Kaninchens. Es sei hier bemerkt, dass ich bei meinen Versuchen mich ausschliesslich des Kaninchenblutes bediente. Die wässrigen Lösungen meines Salzes reagierten alkalisch. Nach Maly ist übrigens die Alkalescenz des Blutes auf das Vorhandensein des nat. phosph. zurückzuführen (Landois Lehrb. d. Physiol. Aufl. 9, § 7). Diesen Umstand, dass das nat. phosph. als solches im Blute vorkommt, berücksichtigte ich bei seiner Wahl für Transfusionsversuche, indem ich es für vorteilhaft hielt, vermeiden zu können, bei der Ueberleitung des salzhaltigen Blutes dem tierischen Organismus etwas Heterogenes ein-

zuverleiben. Der Alkalescenzgrad der Salzlösung ist ein geringer: Ein Neutralisationsversuch einer 1% Sol. nat. phosph. und einer gleichen Sol. nat. caustic. ergab, dass die Alkalescenz beider sich wie 7 : 50 verhielt.

Welche Veränderungen erleidet nun das Blut durch Zusatz von Dinatriumphosphat? — Sobald Blut und Salz sich miteinander innig vermischt haben, fällt dem Beobachter eine erhebliche Aenderung des Farbentons auf. Aus den durchgeschnittenen Halsgefässen beim Schlachten strömte das Blut ziemlich dunkelrot in das Fanggefäss, hier mit der Salzlösung vermischt, wird es schnell bedeutend heller und zwar um so intensiver, je reichlicher das Salz vorhanden ist. Diese Erscheinung ist überhaupt Eigentümlichkeit jedweden starken Salzgehaltes im Blute. (Landois Lehrb. d. Physiol. Aufl. 9 § 9). Man nimmt an, dass sie ein physikalischer Effekt sei, ein Effekt, der sich aus der starken Schrumpfung der roten Blutkörperchen bei Salzzusatz erklären liesse. Diese Ansicht kann ich, soweit sie das Dinatriumphosphatblut betrifft, nicht uneingeschränkt teilen. Bei Blutproben, denen ich einen Gehalt von 2—3% nat. phosph. gegeben hatte, sah ich nämlich an frischen Präparaten fast keine der sog. „Stechapfel-“ oder „Maulbeerformen“, konnte auch eine Schrumpfung bei glatter Oberfläche, etwa eine Retraktion der ganzen Körperchenmasse in sich, nicht konstatieren, und doch zeigte das Blut zweifellos deutliche Hellrotfärbung.

Legt man ein normales Gerinnsel des Kaninchenblutes, in dem die roten Blutkörperchen jedesmal eingeschlossen liegen, in Serum, welches beispielsweise 3% Dinatriumphosphat enthält, so sieht man, dass die dunkelrote Farbe des Koagulums im Lauf einer Viertelstunde in hellrot übergeht. Es folgt daraus, dass auch nachträglicher Salzzusatz zu bereits geronnenem Blut das Farbenspiel erkennen lässt und dass es gewisser Zeit bedarf, ehe es vollendet in Erscheinung

tritt. Schneidet man ein solches etwa cylindrisch gestaltetes Gerinnsel durch, so ist auf dem Querschnitt eine hellrote periphere Zone von einer dunkelroten, vom Salz nicht tangierten zentralen Zone zu unterscheiden. Nun legte ich ein normales Koagulum zunächst in Wasser und dann erst in das Salzserum; es zeigte sich, dass bei diesem Verfahren die Hellrotfärbung ausblieb. Die Erklärung ist einfach: Wasser laugt das Hämoglobin aus dem Stroma aus, und auf das gelöste Hämoglobin übt das Dinatriumphosphat niemals jene Farbenveränderung aus. Stellt man sich nämlich solche Blutfarbstofflösungen rein dar und setzt Dinatriumphosphat hinzu, so bemerkt man keinerlei sichtbare Veränderungen; das Hämoglobin behält auch ungeschwächt sein Vermögen, beim Schütteln mit O in Oxyhämoglobin überzugehn. Es ist also erwiesen, dass das nat. phosph. keineswegs direkt verändernd auf den Blutfarbstoff einwirkt, was a priori anzunehmen war. Beachtenswert ist es, dass das Hämoglobin sich, aus seinem zelligen Träger entfernt, in wässrigen Dinatriumphosphatlösungen löslich erweist. Damit ist aber nicht gesagt, dass solche Lösungen, zum Blute hinzugesetzt, dieses allemal „lackfarbig“ machen müssen. Bei Zusatz konzentrierter Lösungen von Dinatriumphosphat (9 %) zum Blute, bis zu einem Salzgehalt der Mischung von 2%—3,5%, sah ich niemals eine Farbstoffauslaugung eintreten; die roten Blutkörperchen senkten sich allmählich bei ruhigem Stehn der Flüssigkeit, und es bewiess. schliesslich eine obere vollkommen hämoglobinfreie Plasmaschicht, dass die unten liegenden roten Blutkörperchen im Besitz ihres Farbstoffes waren, was mikroskopisch weiterhin Bestätigung fand. Bei Zusatz schwacher Dinatriumphosphatlösungen würde zufolge der damit stattfindenden reichlichen Wasserbeigabe, ein „Lackfarbigwerden“ des Blutes nicht vermieden werden können.

Die hellrote Färbung tritt schon eher ein, als die Ge-

rinnung hemmende Wirkung des nat. phosph. und während der Gerinnung eines solchen schwach salzhaltigen Blutes bleibt die Hellrotfärbung bestehn.

Eine 2,06 % Mischung Dinatriumphosphatblut liess ich faulen. Der genannte Salzgehalt hinderte nicht, dass die faulige Zersetzung bei Zimmertemperatur im Verlaufe weniger Tage eintrat. Dabei entwickelte sich der charakteristische Schwefelwasserstoffgeruch faulender Eiweisskörper, und das helle Scharlachrot des frischen Blutes wandelte sich in ein ganz tiefes Dunkelrot um. Die roten Blutkörperchen hatten sich im Glase gesenkt und waren zu einer zähen, dickflüssigen, schmierigen Masse geworden. Mikroskopisch erschienen sie deform, aber noch gefärbt und waren untereinander verklebt. Durch Druck auf das Deckgläschen dehnten sich die einzelnen Blutkörperchenhaufen, zogen sich, teils Fäden bildend, in die Länge und machten Bewegungen nach Art eines schlaff-elastischen Körpers. Dieses Bild erinnert an das, was Landois beobachtete bei der mikroskopisch erforschten Entstehung seines „Stromafibrins“ (Landois Lehrb. d. Physiolg. 1891 S. 59.) Es ist nicht notwendig, dass das Blut erst in stinkende Fäulnis übergeht, damit die hellrote Farbe in Dunkelrot übergeht; ich sah diesen Wechsel bei einer Temp. von + 20° C. schon am nächsten Tage an den zu Boden gesunkenen Blutkörperchen im Reagensglase. Fäulnis schädigt übrigens die Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Fibringeneratoren) nicht sehr energisch. Plasma eines fünf Tage alten, stark stinkenden Dinatriumphosphatblutes sah ich gelegentlich noch sehr wohl gerinnungsfähig. — Die Veränderungen des Blutfarbstoffs durch Säuren im Dinatriumphosphatblut werde ich an späterer Stelle erwähnen.

Das positive Resultat der Beobachtung des Farbstoffs bei Zusatz von Na_2HPO_4 zum Blut lautet also:

Nach Zusatz von Na_2HPO_4 nimmt das Blut eine hellscharlachrote Färbung an.

Diese Farbenveränderung ist nicht Folge einer direkten (chemischen) Einwirkung des Salzes auf das Hämoglobin.

Konzentrierte Lösungen (9%) von sek. saurem phosphorsaurem Natron, bis zu einem Salzgehalt der Mischung von 3, 5% zum Blut hinzugesetzt, bewirken keine Auslaugung des Hämoglobins aus seinen Zellen. (Ein stärkerer Salzgehalt wurde nicht geprüft).

Wir kommen jetzt zur Besprechung derjenigen Beobachtungen, die sich an die Gerinnung hemmende Wirkung unsres Salzes anknüpfen.

Folgender Versuch bewies zunächst, dass Dinatriumphosphat thatsächlich Gerinnung verhütend wirkt: (Versuch 13. 2. 96.) Kaninchen wiegt 2100 g. Durch Schnitt in die vena jugularis wird das Blut in 2 Proben entnommen; Probe 1 diente als Kontrole.

Blutentnahme 11.10 } Zimmmertemperatur
Deutliche Gerinnung 11.15 } + 25° C.

Probe 2. Ein graduierter weiter Glascylinder ist mit 10 ccm. Sol. nat. phosph. 9% beschickt, hinzu strömen direkt aus der Ader des Tieres 20 ccm. Blut. Das Ganze entspricht also 30 ccm. einer 3% Sol. nat. phosph.

Versuch angesetzt 11.11 Vm. } Zimmer-
Blut noch völlig flüssig, hellroth, deckfarben. } 5.0 Nm. } temperatur + 25° C.

Die Schlussbeobachtung erfolgt am 14. 2. 96. Das Blut zeigt zwei Schichten im Cylinder; obere Schicht = farbloses resp. gelbliches Plasma; untere Schicht = die zu Boden gesunkenen, roten Blutkörperchen. Gerinnung ist nicht vorhanden. Resultat: Nat. phosph. im Verhältnis des Versuchs in Lösung zum Blut gesetzt, hemmt die Gerinnung sicher während 24 Stunden.

Von der Thatsache der Gerinnung hemmenden Wirkung des Salzes durch das angeführte Experiment überzeugt, suchte

ich zu eruieren, ob nat. phosph. nur in Lösung zum Blut gesetzt, diese Wirkung ausübt. (Versuch 14. 3. 96) Kaninchen wiegt 1880 g. Um 5.0 Nm. werden 2 Blutproben entnommen; 1. Kontrollprobe, 25 ccm. normal. Blut. —

Blutentnahme 5.0 } Zimmertemperatur
vollständige Gerinnung 5.7 } + 20° C.

2. Probe. Zu 30 ccm. Blut 3 gr. mit dem Pistill fein zerriebenes nat. phosph. in Substanz hinzugefügt; das Blut färbt sich sofort heller rot wie das in Probe 1.

Versuch angesetzt 5.1 Nm. } Zimmertemperatur
Blut noch völlig ungeronnen, } bei
hellrot . . . . . 11.50 Vm. } Beginn des Versuchs
(15. 2. 96. Schlussbeobachtung.) } + 20° C.

Es hat sich nicht alles Dinatriumphosphat im Blut gelöst, ein Teil liegt am Boden des Glases. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, dass die roten Blutkörperchen am zweiten Tage noch leidlich erhalten teilweis deform) sind, sie lassen noch ihre Delle erkennen und sind im Besitz des Hb. — Es wurde absichtlich reichlich Dinatriumphosphat verwendet, mit Rücksicht auf die Zeit, welche das Salz zu seiner Lösung braucht; diese Zeit ist durchaus nicht unbeträchtlich, man wird desshalb zweckmässig möglichst fein zerriebenes und etwas reichlich bemessenes nat. phosph. verwenden. Um eine sofortige innigste Mischung des Salzes mit dem Blut zu erzielen, und um das Zurückbleiben ungelöster Salzpartikel zu umgehn, habe ich in späteren Versuchen mich stets des bereits gelösten Dinatriumphosphats bedient.

Es ist wünschenswert und für etwaige Verwendung des Dinatriumphosphats zu Transfusionsversuchen nötig, zu wissen, welche Minimaldosis des Salzes die Gerinnung hintanhält. Die theoretische Erwägung stimmt mit der Praxis darin überein, dass es eine absolute Minimaldosis, die unter jedweder äusseren Bedingung allemal die Gerinnung verhindert,

nicht existiert. Es ist namentlich die Aussentemperatur, bei welcher der Versuch angesetzt wird und die Wasserverdünnung, die bei Zusatz von Lösungen des Salzes statt hat, in Rechnung zu ziehen. Niedere Temperaturen wirken an sich schon Gerinnung hemmend (Landois Lehrb. d. Physiologie 1891, S. 54. Bei grösserer Wasserverdünnung resp. bei Zusatz schwacher Dinatriumphosphatlösung (3% sah ich mehrfach Gerinnung eintreten bei einem Salzgehalt der Mischung über 2%, der in Fällen, wo konzentrierte Lösung (9%), also weniger Wasser gebraucht wurde, stets die Gerinnung verhinderte. — Ich gebe nun eine tabellarische Übersicht einer Versuchsreihe, die zur Ermittelung der Gerinnung verhindernden Minimaldosis des Dinatriumphosphats unter bestimmten Temperatur- und Verdünnungsbedingungen dient.

Versuchsreihe 17. 2. 96.

Von einer Sol. nat. phosph. zum Blute hinzugesetzt.	Nach dem Salzzusatz beträgt das Gemisch.	Das Gemisch entspricht einer Sol. nat. phosph. von — %	Aussentemperat.	Gerinnungszeit.	Art der Gerinnung.
2 ccm.	25 ccm.	0,48	+ 18° C.	2 min.	vollständ.
4 „	„ „	0,96	„	7 min.	„
6 „	„ „	1,44	+ 19° C.	2 h. 23 m.	partiell
8 „	„ „	1,92	„	Keine Gerinnung bis z. Schlussbeobachtung 18. 2. 96.	

Resultat: Für eine 6% Sol. nat. phosph. liegt die Gerinnung verhindernde Minimaldosis bei Anwendung von Kaninchenblut und bei mittlerer Zimmertemperatur in einem artifiziellen Salzgehalt des Dinatriumphosphatblutes zwischen 1,44%—1,92% — Mit steigender Salzbeigabe wird zunächst die Gerinnungszeit verlängert, dann die Art der Fibrinbildung beeinträchtigt, indem kein einheitliches Koagulum entsteht, sondern, wie der betreffende Versuch — Nr. 3 der

Tabelle — zeigte, nur eine Menge einzelner Brocken. Bei wiederum steigender Dosis tritt endlich vollständiges Ausbleiben der Fibrinbildung ein.

Bei Verwendung der Gerinnung hemmenden Wirkung des nat. phosph. für praktische Zwecke (Plasmagewinnung — Transfusion) empfiehlt es sich, konzentrierte Salzlösung (9%) zu gebrauchen und den Salzgehalt der Mischung auf 2,5% — 3,5% zu berechnen, um bei jeder Zimmertemperatur mit Sicherheit Gerinnung zu vermeiden.

Bei Durchsicht der einschlägigen Litteratur fand ich mehrfach die Angabe, dass am besten Gerinnung hemmend magnesia sulfurica wirke. (Landois Lehrb. d. Physiolg. 1891, S. 53. Hermann, Handb. d. Physiolg. IV. S. 118.) Hierdurch sah ich mich veranlasst, eine Versuchsreihe anzustellen, in der die Gerinnung hemmende Kraft beider Salze verglichen werden sollte. Das Ergebniss erhellt aus folgender Tabelle:

Versuchsreihe 27. 4.—30. 4. 96.

Art und Menge d. angewandten Salzlösung.	Menge des hinzugesetzten Kaninchenbluts	Das Gemisch enthält von d. benutzten Salz — %	Aussentemperatur.	Gerinnungszeit.	Bemerkungen.
10 ccm. Sol. nat. phosph. 1 %	10 ccm.	0,5	+ 22° C.	7 min.	
10 ccm. Sol. magnes. sulf. 1 %	„ „	„	„	8 „	
20 ccm. Sol. nat. phosph. 3 %	6 ccm.	2,30	?	Zeit nicht genau festgestellt, jedoch Gerinnung nach 24 Stdn. beobachtet.	Bei eingetretener Gerinnung sieht das Blut hellrot aus.
20 ccm. Sol. magnes. sulf. 3 %	11 „	1,93	?	Keine Gerinnung in 24 Stdn.	Blut dunkelrot; bei Beginn des Versuchs war es ebenfalls hellrot.
20 ccm. Sol. nat. phosph. 3 %	10 „	2,00	+ 21,5° C.	Nach 3 Stdn. vollständig geronnen vorgefunden.	Beibehaltung der hellroten Farbe.
20 ccm. Sol. magnes. sulf. 3 %	„ „	„	„	6 Tage vollkommen flüssig beobachtet.	

Resultat: In Übereinstimmung mit den Angaben der Litteratur bewährt sich magnesia sulfurica als stärker Gerinnung hemmend wie natrium phosphoricum.

Bei Betrachtung der Tabelle fällt dem Leser vielleicht auf, dass das Dinatriumphosphatblut trotz eines Salzgehaltes von 2,30% resp. 2% Gerinnung zeigte. Ich bemerke, dass eine 3% Sol. nat. phosph. angewendet wurde, welche eine

wässrige Verdünnung des Blutes von 3,33: 1 resp. von 2: 1 ausmachte. Nach den obigen Bemerkungen (cf. S. 13.) würde ein derartiger Salzgehalt nur bei Anwendung 6% oder stärker konzentrierter Sol. nat. phosph. die Gerinnung verhindert haben.

Bei weiterem Experimentieren mit dem Phosphate drängte sich mir die Frage auf: Worauf beruht die Gerinnung hemmende Wirkung dieses Salzes resp. der Salze im allgemeinen?

Es ist billig, zu verlangen, dass, wer diese Frage beantworten will, zunächst den Gerinnungsvorgang an sich in seinen einzelnen Phasen kennt. Diesem Verlangen nachzukommen, habe ich mich bemüht, indem ich mich mit den jetzt herrschenden und massgebenden Ansichten über den in Rede stehenden Process durch Studium der bezüglichen Litteratur vertraut gemacht habe. Zahlreiche Forscher haben ihre Arbeit diesem Gegenstande gewidmet und mehr als eine Theorie der Gerinnung ist aus den vielseitigen Bemühungen hervorgegangen.. In ihrem Werte die einzelnen Hypothesen gegeneinander abzuwägen und mich dann für diese oder jene zu entscheiden, schien mir nicht sowohl allzugrosse Arbeit als vielmehr Anmassung zu sein. Ich habe die Al. Schmidt'sche Theorie zu Grunde gelegt, weil auch andere neuere Theorien z. B. die von Hamarsten auf meine experimentellen Versuche keinen modifizierenden Einfluss ausüben würden. Die Originalaufsätze jenes Forschers, welche über die Faserstoffgerinnung im Blut abhandeln, studierte ich in Pflüg. Archiv VI, IX und XI. Auf diese Arbeiten werde ich vielfach rekurriren.

Salze müssen vorhanden sein, wenn in einer Lösung Faserstoffgerinnung eintreten soll, (Landois Lehrbuch der Physiolg. S. 55 Al. Schmidt in Pflüg. Archiv XI, S. 356), sie dürfen ebensowenig fehlen wie einer der 3 „Fibringeneratoren" — Fibrinferement, fibrinoplastische- und fibrinogene Substanz. — Aus diesem Satze erklärt sich die von Nasse

beobachtete und von Al. Schmidt bestätigte Thatsache, dass bei sehr reichlicher Verdünnung des Blutes mit (destilliertem) Wasser die Gerinnung gehemmt werden kann, dass aber, wie letztgenannter Forscher experimentell nachgewiesen hat, durch Zusatz z. B. von Kochsalz zum stark verdünnten, somit salzarm gemachten Pferdeblut, die Gerinnungszeit vermindert und das Fibringewicht erhöht werden kann. Ich versuchte zu eruiren, ob auch das alkalisch reagierende nat. phosphor. zum salzarm gemachten Blut hinzugesetzt, eine Gerinnung beschleunigende Wirkung äussern würde und setzte zu diesem Zweck folgende Versuche an:

Versuchsreihe 26. 4. 96.

Kaninchen wiegt 1600 g. Es werden 45 ccm. Blut gewonnen, die sofort aus der Ader in eine Schale mit 600 ccm. aq. dest. strömen; die Verdünnung beträgt also das 13,33 fache des Blutquantums. Durch den grossen Zusatz destillierten Wassers ist das Blut vollständig lackfarbig geworden. Bei mikroskopischer Untersuchung präsentieren sich die roten Blutkörperchen jetzt nur noch als runde blasse zarte Scheiben, am besten sichtbar beim Spielen mit der Mikrometerschraube. Mit dem so verdünnten Blut werden 6 Cylindergläser angesetzt: Nr. 1 dient als Kontrolprobe, Nr. 2—6 enthalten steigenden Zusatz von Dinatriumphosphat. Das Versuchsresultat ist aus folgender Tabelle abzuleiten:

Tabelle zur Versuchsreihe 26. 4. 96.

Verdünnung des Blutes 13.33 : 1. Aussentemperatur + 21° C., steigt im Verlauf von 3 Stdn. auf + 24°. Füllung der 6 Cylinder 11^{11}—11^{13} Vm.

№	Vor der Füllung enthielt der Cylinder.	Nach der Füllung betrug die Mischung	Die Mischung hat also ein. Salzgehalt v. — % nat. phosph.	Wann wurde Gerinnung konstatiert.	Bemerkungen.
1. (Kontrole.)	5 ccm. aq. dest.	100 ccm.	—	4^{45} Nm.	Gleichmässig gallertiges Gerinnsel.
2.	5 ccm. Sol. nat. phosph. 1 %.	„ „	0,05	2^{40} Nm.	2^{40} Gerinnung im Beginn. 4^{45} gleichmässig gallertiges Gerinnsel.
3.	5 ccm. Sol. nat. phosph. 2 %.	„ „	0,10	„ „	2^{40} kleines gallertiges Gerinnsel im oberen Abschnitt des Cylinders. 4^{45} totales gallertiges Gerinnsel.
4.	5 ccm. Sol. nat. phosph. 3 %.	„ „	0,15	„ „	2^{40} zeigen No. 4 u. 5 schleierartige durch d. ganzen Cylinder ausgespannte Gerinnsel.
5.	5 ccm. Sol. nat. phosph. 4 %.	„ „	0,20	„ „	
6.	0,5 g. nat. phosph. pulverisat.	„ „	0,50	—	Gerinnung tritt später ein wie bei No. 1. Totale gallertige Gerinnung wird erst am folgenden Tage konstatiert; hier macht sich also gegenüber der Kontrolprobe bereits Gerinnung hemmende Wirkg. des Salzes bemerkbar.

Resultat: a. Kleine Dosen Dinatriumphosphat mit stark verdünntem d. h. salzarm gemachtem Kaninchenblut gemischt, wirken Gerinnung beschleunigend.

b. Kaninchenblut ist noch in 13,33 facher Verdünnung mit aq. dest. spontan gerinnungsfähig; seine Gerinnungszeit ist dann aber erheblich verlängert gegenüber der des unverdünnten Blutes.

Eine Gewichtsbestimmung des in den einzelnen Cylindern gebildeten Fibrins wurde nicht vorgenommen.

Ich bemerke, dass am Tage nach dem Ansetzen des Versuchs alle 6 Gläser das Bild totaler d. h. den ganzen Cylinder einnehmender Gerinnung boten. Nr. 3—5 liessen in der klaren Gallerte schleierartige Trübungen erkennen, während die Gerinnsel in den übrigen Behältern vollkommen homogen aussahen.

Eine wissenschaftlich- ausreichende Erklärung für die Bedeutung der Salze beim Faserstoffgerinnungsprozess kann ich nicht beibringen; ich beschränke mich für das Dinatriumphosphat bei dem Nachweise, dass es sowohl Gerinnung hemmend wie beschleunigend wirken kann, je nachdem natürlicher und künstlicher Salzgehalt im Blute quantitativ modifiziert werden. Bei Vervollständigung letztgegebener Tabelle und gleichzeitiger Gewichtsbestimmung des jedesmal gebildeten Fibrins, würde man zwei Kurven konstruieren können um graphisch zu demonstrieren, in welcher Weise Gerinnungs-Zeit und- Produkt mit steigendem Gehalt der Mischung am nat. phosph. variieren.

Wir wenden uns wieder der Gerinnungshemmung resp. -Verhinderung zu, die wir bei Zusatz konzentrierter Lösungen unsres Salzes zum Blut beobachten. Al. Schmidt giebt eine wissenschaftliche Erklärung der Gerinnung verhindernden Wirkung neutraler Alkalisalze, speziell der magnesia sulf, die er am Pferdeblut erprobte. Es handelt sichhiernach um eine doppelte Beeinträchtigung der Gerinnung

durch neutrale Alkalisalze: einmal wird die Fermentbildung gehemmt – nicht absolut unterbrochen — und zweitens wird, wenn diese schon vorher stattfand, der Eintritt der „Fermentation" gehindert. (Al. Schmidt in Pflüg. Arch. VI. S. 472; XI. S. 303). Diese Auffassung der Salzwirkung fand ich auch in Lehrbücher der Physiologie übernommen Wundt, Lehrb. d. Physiolg. 1878. S. 294. Hermann. Handbuch d. Physiolog. IV. S. 118. Vorausgesetzt, die zitierte Erklärung Schmidts ist richtig, so sehe ich kein Hindernis, dieselbe auch auf das freilich alkalisch reagierende nat. phosph. auszudehnen, welches in seiner Gerinnung hemmenden Wirkung mit den neutralen Alkalisalzen in vielen andern Beziehungen parallelisiert. Experimentell die Richtigkeit der in Rede stehenden Erklärung auch für mein Präparat zu erweisen, hätte einen Aufwand an Zeit und Versuchsmaterial gefordert, der mit den Grenzen und Zielen der Arbeit nicht übereinstimmen konnte. Gleichwohl hielt ich es nicht für überflüssig, eine Reihe von Beobachtungen anzustellen, die auf die Art und Weise, in der das Dinatriumphosphat im Blut Veränderungen schafft, gerichtet sind und die zur Erklärung der Gerinnung hemmenden Wirkung des Salzes als bescheidener Beitrag angesehen werden mögen.

Wie verhält sich fertiges Fibrin gegenüber dem nat. phosph.? – Wird es etwa durch das alkalische Salz im Serum in Lösung erhalten? — Landois, Lehrb. d. Physiologie, Aufl. 9, S. 52, Anmkg.). Diese Frage entscheide folgender Versuch:

Versuch 19. 2. 96.

Ein 2200 g. schweres Kaninchen giebt 63 ccm. Blut; dieses wird zur Gerinnung im Glascylinder aufbewahrt. Die Gerinnung vollzieht sich in typischer Weise: Nachdem zunächst die ganze Masse im Cylinder gesteht, retrahiert sich allmählich der sog. „Blutkuchen" von den Wandungen des Gefässes und stellt, in einem klaren Serum schwimmend,

ein negatives Bild seines Behälters vor. Jetzt werden ohne weitere Manipulationen 15 ccm. Sol. nat. phosph. 9% hinzugesetzt, so dass das Ganze auf das noch nicht geronnene Blut verrechnet, einer 1,73% Lösung des Salzes entsprochen hätte. Nach 3 Stunden bemerkt man keine Auflösung oder auch nur Quellung des Fibrins; es werden noch 10 ccm. obiger Dinatriumphosphatlösung hinzugesetzt. 15 Stunden nach dem zweiten Zusatz kann wiederum nicht die Spur einer Fibrinlösung konstatiert werden. Der Salzgehalt wird durch 22 g. nat. phosph. in subst. nochmals gesteigert, so dass in dem Ganzen fast 5% des Phosphats enthalten sind. Nach der Lösung des Pulvers wird die Mischung auf Körpertemperatur des Kaninchens (38°—40°) $^1/_4$ Stunde erwärmt — auch diese Behandlung lässt das Fibrin ungelöst. Gelegentlich habe ich auch ganz kleine Fibrinstückchen in reine Dinatriumphosphatlösung von 9% gelegt, ohne sie sich darin lösen zu sehen.

Resultat: Dinatriumphosphatlösungen zum geronnenen Blut hinzugesetzt, oder direkt mit frischem Fibrin in Berührung gebracht, vermögen dieses nicht sichtbar zu lösen.

Das Dinatriumphosphat ist eine feste, beständige chemische Verbindung, ein Salz, welches an sich keine direkte chemische Wirkung auf andere Körper ausüben kann; man darf deshalb auch nicht erwarten, dass grössere chemische Umsetzungen durch seine Gegenwart im Blut angeregt, dass etwa zur Gerinnung nötige Körper (Fibringeneratoren) zerstört werden und dass so das Blut im flüssigen Zustande verharre. Giebt es, frage ich, Mittel, mit denen wir die durch unser Salz bereits bewirkte Gerinnungsverhinderung wieder aufheben können, oder ist diese so zu sagen irreparabel? Ich bediente mich einer ebenso einfachen, wie sichern Methode, das dem Blute beigegebene Salz wieder zu entfernen — der Dialyse. Im Aussengefäss des bekannten diosmotischen Apparates befindet sich destilliertes Wasser,

im Innengefäss das Salzblut; als Diffusionsmembran diente eine vorher lange Zeit gewässerte Blase vom Schwein.

Versuch 20. 2. 96.

Ein 2700 g schweres Kaninchen giebt 52 ccm. Blut, hinzugefügt werden 12 ccm. Sol. nat. phosph. 9 %, so entspricht das Ganze 64 ccm. einer 1,68 % Dinatriumphosphat lösung. 4 ccm. dieser Mischung werden in einem Reagensglase zur Kontrole des Versuchs aufbewahrt, die übrige Menge ward sofort in den zur Diosmose aufgestellten Apparat gebracht. Die Temp. der umgebenden Luft beträgt + 18° C. Um 4.30 Nm. beginnt der Versuch. Bereits nach einer halben Stunde beobachtet man an dem Blut im Dialysator zahlreiche vereinzelte kleine weissliche Flöckchen, eine Stunde später einige isolierte grössere Koagula. Die Kontrolprobe ist zur Zeit vollkommen flüssig. — Am folgenden Tage (21. 2.) ist die stückweise Gerinnung im Dialysator in eine totale übergegangen. Um 11.15 Vm. wird das Gerinnsel herausgenommen; es ist ausserordentlich weich, sieht in toto glatt geleeartig aus, an vereinzelten Stellen liegen noch jene weissen, schon gestern beobachteten Flocken; das Gerinnsel schliesst die roten Blutkörperchen ein und sieht dunkelrot aus. — Die Kontrolprobe bietet nicht das Bild typischer fertiger Faserstoffbildung, sondern sie ist flüssig bis auf ein kleines in ihr schwimmendes Flöckchen derselben Art, wie die obenerwähnten kleinen weisslichen Stücken im Dialysator. Diese Erscheinung wird an späterer Stelle Aufklärung und eingehende Erörterung finden (cf. S. 34), hier sei soviel bemerkt, dass jene Flocken nicht zu identifizieren sind mit fertigen kleinen Fibrinstücken. — Um das Ergebnis des Versuchs sichern und weiterhin verallgemeinern zu können, modifizierte ich ein zweites Experiment derart, dass dem zur Dialyse bestimmten Blute ein hoher Gehalt an nat. phosph. gegeben wurde und dass das Salz seine ganze

Wirkung auf das Blut längere Zeit hindurch ausüben konnte, bevor die Mischung dem Dialysator übergeben wurde.

Versuch 21. 2. 96.

60 ccm Blut werden von einem 1970 g. schweren Kaninchen genommen, hinzugefügt werden 10 ccm. Sol. nat. phosph. subtil. pulverisat. Die 70 ccm. Mischung entsprechen einer 4,14 % Lösung des Phosphats. Die Mischung geschieht um 2.40 Nm. Der Apparat ist der gleiche wie im vorigen Versuch, er wird natürlich sorgfältig vorher gereinigt. Nachdem das Salzblut eine volle Stunde ruhig gestanden hat, wird es bei + 17.5° C. dem Innengefäss des Dialysators übergeben, 5 ccm. werden als Kontrollprobe im Reagensglas zurückbehalten. Nach 2 Stunden wird wieder beobachtet, es kann aber noch keine Gerinnung konstatiert werden, was bei dem hohen artifiziellen Salzgehalt nicht auffällig erscheint. Wie langsam die Fibrinbildung vorgeschritten ist, zeigt die am nächsten Tage (22. 2.) erfolgende Inspektion. Es haben sich nur erst einzelne kleine rote Koagula gebildet etwa von 1 qcm. Flächengrösse und dunkelroter Farbe, während im allgemeinen das Blut noch flüssig ist. Die Kontrolprobe ist vollständig flüssig, in ihr haben sich die roten Blutkörperchen gesenkt und über ihnen lagert eine fast farblose leicht trübe Plasmaschicht. Im Dialysator wird jetzt das Wasser erneuert und zwar wird Brunnenwasser an Stelle des destillierten gebraucht. Wie mich spätere Versuche lehrten, ist es keineswegs ohne Bedeutung für das Zustandekommen der Gerinnung, ob Brunnenwasser oder aq. dest. angewendet wird. (cf. S. 28.) Der Wasserwechsel wirkt auf die Fibrinbildung in unserm Apparate sehr beschleunigend, denn um 12 Uhr — eine Stunde nach der letzten Besichtigung — ist bereits der ganze Boden des Innengefässes mit Gerinnsel bedeckt. 5 Stunden später ist die Gerinnung relativ wenig fort-

geschritten, entschieden deshalb, weil durch das der Membran dicht aufliegende Fibrin die Diosmose beträchtlich erschwert wird. Zur Beseitigung des Hindernisses wird das Gerinnsel von der Membran abgeschabt. Am nächsten Tage (23. 2.) kann eine Totalgerinnung des Blutes im Dialysator festgestellt werden. Nach der Herausnahme erscheint das Gerinnsel gleichmässig dunkelrot, besitzt eine weiche geleeartige Konsistenz und aus der Masse lässt sich eine rote lackfarbene Flüssigkeit herausdrüken. — Der ganze Gerinnungsprocess ist hier also auf eine Zeitdauer von vierzig Stunden ausgedehnt worden. Im vorigen wie in diesem Versuch treffen wir ein Stadium der stückweisen Gerinnung an; der Versuch 17. 2. Nr. 3 (cf. S. 13) gestattet den Schluss, dass hier der Salzgehalt eben unter das Gerinnung verhindernde Minimum gesunken ist.

Resultat: Die durch Dinatriumphosphat bedingte Gerinnungsverhinderung kann durch Dialyse gehoben werden, ist also nicht „irreparabel".

Die drei Fibringeneratorien Al. Schmidts sind nicht alle im Blut präexistierend, die fibrinoplastische Substanz und das Fibrinferment sind erst das Produkt der zerfallenden weissen Blutkörperchen, gleichsam ein „Leichenprodukt" (Al. Schmidt in Pflüg. Arch. IX, S. 353 ff.). Es ist denkbar und nach der oben (cf. S. 20) erwähnten Erklärung Al. Schmidts von der Wirkungsweise der neutralen Alkalisalze richtig, dass, ganz im allgemeinen gesprochen — Salze — das Entstehen jener „Leichenprodukte" aus den absterbenden Leukocyten hemmen und dass so an dem Mangel eines oder zweier Generatoren die Fibrinbildung scheiterte. Um dieser Erwägung auch für das Dinatriumphosphat experimentell nachzugehen, war ich bemüht, aus meinem gerinnungsunfähig gemachten Salzblute ein womöglich völlig zellfreies Plasma zu gewinnen und an diesem Al. Schmidts Erklärung für das Phosphat als passend oder unpassend zu erweisen. Leider

stellten sich einer idealen Ausführung meines Planes störende praktische Schwierigkeiten entgegen. Ein Versuch, durch fünfviertelstündiges Zentrifugieren (Handzentrifuge) die korpuskulären Elemente des Blutes vom Plasma zu sondern, überzeugte mich von der gänzlichen Unzulänglichkeit dieser Methode. — Schon früher hatte ich beobachtet, dass nach vierundzwanzigstündigem ruhigem Stehn des Salzblutes im Glase, die zelligen Elemente sich als rote Schicht zu Boden gesenkt hatten, während über dieser eine fast farblose, leicht trübe Plasmaschicht lagerte. Der die völlige Klarheit des Plasmas beeinträchtigende Nebel wurde, wie mich das Mikroskop lehrte, von weissen und einigen roten Blutkörperchen, die sich noch immer nicht gesenkt hatten, gebildet, erstere sind übrigens spezifisch leichter wie letztere. So hoffte ich nun durch Absetzenlassen und nachheriges Abheben mit der Pipette ein Plasma zu gewinnen, dessen Gehalt an Blutkörperchen durch Filtrieren annähernd auf Null reduziert werden könnte.

Versuch 27. 2. 96.

80 ccm Blut von einem 2570 g schweren Kaninchen werden auf 90 ccm einer 2,06% Dinatriumphosphatmischung gebracht. Zur möglichst vollständigen Klärung des sich absetzenden Plasmas wird die Mischung 48 Stunden an kühlem Ort aufbewahrt. Unter Vermeidung jedweden Ansaugens der zelligen Bestandteile aus den unteren Schichten werden nun mit der sorgfältig gereinigten Pipette im Ganzen 16 ccm. Plasma abgehoben; dieses zeigt einen leicht gelb-rosa Farbenton, ist in der Dicke des Reagensglases undurchsichtig, es ist klebrig und giebt beim Schütteln lange bestehenden Schaum. Nach der Filtration wird das Plasma auf etwaigen Zellgehalt mikroskopisch untersucht: Es zeigt sich, dass es zwar nicht völlig zellfrei ist, dass aber der Blutkörperchengehalt auf ca. 80—100 rote und nur wenige weisse Körperchen pro 1 ccm. reduziert ist, wohl aber finden sich ausserdem

eine Menge kleinster Körnchen, die von zerfallenen Leukocyten abstammen; auch zahlreiche Bakterien lassen sich an lebhaften Rotations- und Längsbewegungen, die sie ausführen, von dem toten Detritus unterscheiden. Um dem Einwande vorzubeugen, dass 48stündiges Salzblut überhaupt nicht mehr gerinnungsfähig sein kann, wird eine Kontrollprobe daraufhin angestellt mit demselben Blute, welches das Plasma lieferte — sie fällt positiv aus. Das Innengefäss des Dialysators stellte ich kleiner als das meines früher benutzten Apparates neu her, um jede Möglichkeit, es möchten an einer bereits benutzten Membran von früheren Versuchen Fibrinferment und fibrinoplastische Substanz haften, von vorn herein auszuschliessen. Bei einer Aussentemperatur von + 17° C und bei Benutzung von Leitungswasser wird das neue Innengefäss, dessen Membran tagelang gewässert war, mit dem Plasma beschickt. Der Kürze wegen teile ich nur die Schlussbeobachtung des Versuchs mit: Nachdem das Plasma 43 Stunden lang im Apparat gewesen, hat sich eine ziemlich vollständige Fibrinbildung vollzogen. In einem durchsichtigen Serum liegt ein fast farbloses sehr weiches zartes Gerinnsel mit unbestimmten Konturen und einer gewissen gallertigen Konsistenz; in und an dem Koagulum bemerkte man schleier-, netz- und flockenartige Züge. Die mikroskopische Untersuchung zeigte kein einziges noch erhaltenes weisses Blutkörperchen, dagegen allerlei körnigen Detritus und Bakterien in grosser Anzahl. — Resultat: Man darf dem Versuch (27. 2.) nur die Konsequenz entnehmen, dass ein äusserst zellarmes Plasma aus 48 Stunden altem Dinatriumphosphatblut gewonnen, nach Entfernung des Salzes durch Dialyse gerinnt.

Der soeben beschriebene Versuch hat eine gewisse praktische Bedeutung, insofern man durch Salzzusatz (Na_2HPO_4) — zunächst ein zellarmes salzhaltiges — Plasma gewinnen kann; die noch in demselben enthaltenen weissen

Blutkörperchen wird man nach A. Schmidts Versuchen am Pferdeblut bei einer Temperatur von 0° C durch Filtration entfernen können. (A. Schmidt in Pflüg. Archiv XI, S. 318 319 e. 516.) Durch Wiederholen des Processes mit dem jedesmal gewonnenen Plasma kann man endlich ein klares fast zellfreies Plasma erhalten, dessen artifiziellen Salzgehalt man, wenn nötig, durch Dialyse beseitigt. Ob freilich die Zerfallsmassen der weissen Blutkörperchen, die sich trotz Kälte und Salz im Blute vorfinden, durch Filtration vollständig zurückgehalten werden können, erscheint mir für Kaninchenblut zum mindesten zweifelhaft. Für die Retention der roten Blutkörperchen muss auf ihr spezifisches Gewicht gerechnet werden, das gewöhnliche Papierfilter lässt sie nach meinen Erfahrungen durch. — Ich bemerke, dass ich meinen letzten Versuch absichtlich nicht durch Benutzung der Kälte kompliziert habe, weil die Reinheit des Resultats für das Salz darunter gelitten hätte; Kälte und Salz haben in Rücksicht ihrer Einwirkuug auf die Blutgerinnung sehr viel Ähnlichkeit.

Schon gelegentlich machte ich bei Versuchen mit dem Salzblut die Wahrnehmung, dass auch eine prozentualische Minderung des Dinatriumphosphats durch Wasserverdünnung die gehemmte Gerinnung wieder eintreten liess. Durch eine Anzahl von Versuchen konnte ich verschiedene, an diese Thatsache anknüpfende Fragen beantworten. Die folgenden Tabellen werden Tendenz und Modus der Versuche erkennen lassen.

Versuchsreihe 3. 3. 96.

Tempt. + 17° C. Beginn des Versuchs 4³⁰ Nm. das Blut enthält 3,09% nat. phosph.

Verdünnungsgrad: Blut — ccm. / Wasser — ccm.	2/1	2/2	2/3	2/4	2/5
Bei Anwendung von Leitungswasser wurde Gerinnung beobachtet.	5° Nm.	5° Nm.	4⁴⁵ Nm.	5° Nm.	
Bei Anwendung von aq. dest. wurde Gerinnung beobachtet.	7° Nm.	7° Nm.	7° Nm.	7° Nm.	

Bleibt am Versuchstage ungeronnen.

Bemerkung: Die Zeit zwischen 5° –7° Nm. wurde nicht beobachtet, so dass diese Tabelle für die numerische Bestimmung der Zeitdifferenz beider Querreihen nicht zu verwerten ist.

Resultat: 3,09% Dinatriumphosphatblut kann sowohl durch Verdünnung mit aq. font. wie mit aq. dest. wieder gerinnungsfähig gemacht werden, erstgenannte Verdünnung restituiert die Gerinnung schneller.

Mit demselben Blut, welches zur Versuchsreihe 3. 3. 96 gedient hatte, wurde ca. 24 Stunden später ein neuer Versuch angestellt, der den Zweck haben sollte, zahlenmässig die zeitliche Gerinnungsdifferenz bei gleicher Verdünnung mit aq. font., andrerseits mit aq. dest. zu ermitteln. Da noch reichlich Blut zur Verfügung stand, wurde der Versuch doppelt angesetzt zum Nutzen der Sicherheit des Resultats.

Versuchsreihe 4. 3. 96.

Temp. + 17° C. Das Blut ist 24 Stdn. alt und enthält 3,09% nat. phosph.

Verdünnung.		Versuch wird angesetzt.	Erste Gerinnungszeichen.	Gerinnungszeit.
2 ccm. Blut	a	3³⁵ Nm.	3⁴⁷ Nm.	12 min.
4 ccm. aq. font.	a'	4¹³ „	4²² „	9 „
2 ccm. Blut	b	3³⁵ „	—	Am nächsten Tage 5.3.96 keine Gerinnung.
4 ccm. aq. dest.	b'	4¹³ „	—	

Resultat: In Übereinstimmung mit der Versuchsreihe 3. 3. 96. ergiebt sich wiederum, dass bei der Wasserverdünnung des Dinatriumphosphatblutes aq. font. eher die Gerinnung restituiert wie aq. dest.; letzteres kann an 24 Std. altem Blut von 3,09 % nat. phosph., im Verhältnis des Versuchs angewendet, die Gerinnung anscheinend überhaupt nicht mehr reparieren, jedenfalls nicht im Verlauf eines Tages. — Ferner folgt aus obiger Tabelle, dass zwei vollständig gleich angeordnete Gerinnungsversuche (a—a!) bei gleichen äussern Bedingungen differente Gerinnungszeit haben können, ein Zeichen, dass das Blut als gerinnungsfähige Flüssigkeit nicht mit einer chemischen gleichmässigen Lösung organischer und anorganischer Substanzen zu identifizieren ist, es ist eben ein Gewebe. (Über Differenz d. Fibrin-Gewichts cf. Landois Lehrb. d. Phyisol. Aufl. 9 S. 52 — Angabe von Sig. Mayer.) — Eine dritte Versuchsreihe bestätigte mir die gewonnenen Resultate ebenfalls, ich brauche sie nicht genauer wiederzugeben.

Interessant ist die Einwirkung, welche Kochsalzlösungen auf gerinnungsunfähiges Dinatriumphosphatblut ausüben; dieselben beeinträchtigen nämlich, auch wenn sie in starker und stärkster Konzentration angewendet werden, das Flüssigbleiben des Phosphatblutes. An sich soll das Na Cl. auch hemmend auf den Eintritt der Gerinnung im Blut wirken. (Landois Lehrb. der Physiolg. Aufl. 9 § 22 II. — „Chloralkalien." —) Jedenfalls kommt ihm diese Eigenschaft aber bei weitem nicht in gleich hohem Grade zu wie etwa der magnes. sulf. oder dem nat. phosph. Wie das Kochsalz sich gegenüber flüssigem Dinatriumphosphatblut verhält, illustriere folgende Tabelle:

Versuchsreihe 12. 5. 96.

Das Blut enthält 3,60% nat. phosph. Aussentempr. + 20,5° C.

№	Menge des Dinatrium-phosphat-blutes	Hinzugesetzt werden	Ansatzzeit	Erste Gerinnungserscheingen.	Beobachtung am folgenden Tage (13. 5. 96)
0.	3 ccm des Blutes der Kontrollprobe (3,60% nat. phosph.)	unverändert. Kontrolprob.	—	—	keine Gerinnung.
1.		10 ccm aq. dest.	6^{50} Nm.	7^{45} Nm. glasige, weiche. Gallerte im ganz. Glase.	Glasiges gallertiges Gerinnsel, welches sich etwas von der Gefässwand retrahiert hat.
2.		10 ccm Sol. nat. chlorat. Conc.	6^{55} Nm.	7^{6} Nm. Flockenbildung.	Einzelne grobflockige Gerinnsel haben sich zu Boden gesenkt.
3.		10 ccm Sol. nat. chlorat. $^1/_2$ Conc.	6^{56} Nm.	7^{4} Nm. Flockenbildung.	Ein kontinuierlich rauhwollig aussehendes Gerinnsel.
4.		10 ccm Sol. nat. chlorat. $^1/_4$ Conc.	6^{59} Nm.	7^{15} Nm. wolkige Trübungen.	No. 4—5 keine eigentl. Gerinnselbildung, nur eine Senkungsschicht der zelligen Elem., darüber eine in No. 4 schwach gelbrot gefärbte in No. 5 fast farblose Plasmaschicht.
5.		10 ccm Sol. nat. chlorat. $^1/_8$ Conc.	7^{0} Nm.		
6.		10 ccm Sol. nat. chlorat. $^1/_{16}$ Conc.	—	7^{15} Nm. wolkige Trübungen.	No. 6 zeigt totale Gerinnung, beim Umkehren d. Glases fliesst nichts heraus, das Gerinnsel zeigt nicht das durchsichtige, glasige Aussehen wie bei No. 1.

Resultat: Kochsalzlösungen in den Konzentrationsgraden des Versuchs zum gerinnungsunfähig gemachten Dinatriumphosphatblut gesetzt, beeinträchtigen dessen völliges Flüssigbleiben in einer je nach ihrem Sättigungsgrade verschiedenen Weise. Zum vollen Verständnis der NaCl-Wirkung führt die mikroskopische Untersuchung der durch das Kochsalz erzeugten Trübungen und Gerinnsel — sie findet in dem Abschnitt über das Verhalten der weissen Blutkörperchen im Dinatriumphosphatblut Berücksichtigung. (s. S. 38 f.)

Durch vorsichtigen Zusatz von Säuren vermochte ich die Gerinnung hemmende Wirkung des alkalischen Dinatriumphosphats niemals aufzuheben. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und Milchsäure liessen ihre Wirkung auf das Salzblut vorwiegend daran erkennen, dass das Hämoglobinrot sehr bald einem braunen Farbenton Platz machte. Die Säureblutproben zeigten, miteinander verglichen, unwesentliche auch makroskopisch wahrnehmbare Unterschiede und Nüancen, auf die ich hier nicht einzugehn brauche. Das Mikroskop lehrt, dass die zelligen Elemente durch jene Säuren leicht destruiert werden. Diese Thatsache empfiehlt die Säuren, denen ebenfalls Gerinnung hemmende Wirkung zukommen soll (Landois, Lehrb. d. Physiolg. Aufl. 9, § 32, II b.) in keiner Weise für Transfusionsexperimente. Eigne Versuche dieser Art stellte ich beiläufig mit Milchsäure an, wobei ich zu dem Resultat kam, dass diesem Agens als solchem, bis zur Neutralisation oder schwach sauren Reaktion dem Blute beigefügt, keine spezifisch Gerinnung hemmende Kraft eignet, wohl aber gelang es bei gleichzeitig grösserer Wasserverdünnung — 30 ccm Blut : 80 ccm acid. lact. 0,25 % — die Gerinnung vollständig hintanzuhalten, was 80 ccm aq. dest. allein nicht erreicht hätten.

CO_2 vermag ebenfalls nicht die Gerinnung des Dinatriumphosphatblutes zu restituieren. In einem solchen 3,17 % Salzblut konnte ein konstant hindurch geleiteter CO_2-Strom

das helle Scharlachrot nicht nach 30 Min. in markanter Weise dunkeln. Es liegt dies ohne Zweifel an der Fähigkeit des Salzes, CO_2 in reichlichem Masse zu absorbieren, ohne sich dadurch zu verändern. (Pinner. Repetitor. d. anorg. Chemie. 1887. S. 224.) — Nach fast anderthalbstündiger Durchströmung des Blutes mit gewaschener CO_2 sah dieses dunkelblaurot aus, war aber völlig flüssig geblieben und verharrte dauernd in diesem Zustande. —

Wenn in den bisher mitgeteilten Versuchen das Blut mehr als eine Lösung chemischer gerinnungsfähiger Substanzen hätte betrachtet werden können, so muss nunmehr auch sein Gewebscharakter, der jene Anschauung als wissenschaftlich unzulässig erklärt, notwendige Beachtung finden, und es sei mir erlaubt, die histologischen Beobachtungen, welche ich mit Hilfe des Mikroskops an dem Salzblut bei fast allen Versuchen anstellte, in folgender Darstellung zu sammeln.

Die roten Blutkörperchen vertragen den Zusatz von nat. phosph. gut, vorausgesetzt, dass keine zu schwache Salzlösung in Anwendung kommt, die durch ihren reichlichen Wassergehalt eine Auslaugung des Farbstoffs aus den Zellen sicher herbeiführt. Um mich keiner Wiederholung schuldig zu machen, unterlasse ich es, hier die Farbenveränderungen, die wir im Dinatriumphosphatblut konstatierten, nochmals zu besprechen und verweise auf das S. 8 ff Gesagte. Im frischen Dinatriumphosphatblute von 2—3% Salzgehalt erscheinen die farbigen Blutzellen überhaupt kaum verändert; bei glatter kreisrunder Gestalt zeigen sie sehr deutlich ihre zentrale Abflachung, sie schwimmen, sobald eine Strömung der Flüssigkeit entsteht, leicht umher und erweisen sich als biegsame und schmiegsame Korpuskel. Im länger ruhig stehenden Salzblut senken sie sich, infolge ihres höheren spezifischen Gewichtes zu Boden und verkleben mit der Zeit zu kleinen Schollen, an denen man endlich nicht mehr die Grenzen der einzelnen Köperchen erkennen kann. Übt man

auf solche Scholle einen Druck aus, so dehnt sie sich beträchtlich, zieht sich stellenweise eventuell zu einem feinen Faden aus, ein Zeichen, dass die einzelnen Elemente sehr innig und fest miteinander verklebt resp. verschmolzen sind; beim Nachlassen des Druckes retrahiert sich die Masse und nähert sich wieder mehr oder weniger ihrer ehemaligen Gestalt. Ich verweise auch auf das S. 10 hierüber Gesagte.

Im normalen Blute sah ich die beschriebene Verklebung gelegentlich schon eine halbe Stunde nach der Entnahme aus dem Tierkörper, während sich natürlich totale Gerinnung vollzogen hatte. Nach Landois bahnt sich in dieser Weise die Bildung seines „Stromafibrins" an. (L. Lehrb. d. Physiol. Auflage 9. 335.

Mehr als die roten interessieren uns hier die weissen Blutkörperchen. — Bei der Betrachtung eines Stückchens von frischem normalem Gerinnsel unter dem Mikroskop kann man zunächst unschwer eine streifige Struktur erkennen, die dem eigentlichen Gerinnsel — dem „Faserstoff" — eigen ist. Das streifige Material ist in feinerer Schicht gesehn hellglänzend, homogen; die einzelnen Fasern sind, mit einander zu einem resistenten elastischen Netz- und Filzwerk verwoben, das in sich, wie man an dem Präparat sieht, die roten Blutkörperchen eingeschlossen enthält. Man beobachtet nun genauer mit stärkerem System (Hartn. III. 7 oder 8) und findet das ganze streifige Material übersät mit diffus zerstreuten feinen hellen Körnchen. Woher diese? Am Dinatriumphosphatblut lässt sich die Frage vorzüglich studieren, viel besser als am natürlichen, schnell gerinnenden Blut. Untersucht man einige Stunden altes, gerinnungsunfähiges Dinatriumphosphatblut, so findet man beide Zellformen desselben gut konserviert, und nennenswerte Veränderungen sind nicht zu verzeichnen. Das Blut bleibt bis zum nächsten Tage stehn, und aus der uns schon

bekannten roten Bodenschicht wird nun, etwa mit kleiner Drahtschlinge, ein wenig an den Rand des Gläschens in die Höhe gestrichen; da sieht man hier und da kleine weissliche Partikelchen schon mit blossem Auge, oder es schwimmt vielleicht eine kleine lose Flocke in dem sonst vollständig flüssigen Blut. — „Man wird zunächst verleitet, an eine flockige Faserstoffausscheidung zu denken", bemerkt Al. Schmidt, (Pflüg. Archv. XI, S. 529.) der das nämliche Phänomen am abgekühlten Pferdeblutplasma sah; nur das Mikroskop kann Klarheit schaffen. Hartn. III. 8.) Die kleine Flocke ist mit einem Wort gesagt eine „Körnchenscholle", wie ich sie passend zu bezeichnen glaube. (Al. Schmidt „Körnchenhaufe" — „Körnchenplaque.") Die Scholle besteht zum Teil aus vollständig diffus ausgestreuten stark lichtbrechenden Körnchen, zum Teil aus weissen Blutkörperchen, die im körnigen Zerfall begriffen sind und schon genau jenes zerstreute Material als aus ihnen entstanden erkennen lassen, zum Teil endlich besteht sie aus noch ganz erhaltenen weissen Blutkörperchen; jeden denkbaren Uebergang der drei genannten Bestandteile kann man bei zahlreichen Versuchen zu Gesicht bekommen. Mehr wie die Beschreibung zwingt die direkte Beobachtung zu dem untrüglichen Schluss: Die Körnchenschollen sind Konglomerate zerfallener und zerfallender weisser Blutkörperchen. — Die „Übergangsformen" zwischen weissen und roten Blutkörperchen, an denen Al. Schmidt beim Pferdeblut ähnliche Wahrnehmungen machte, habe ich beim Kaninchenblut nicht genauer beobachten können. — Als accessorische Bestandteile der Scholle müssen die ihr auf- und anliegenden roten Blutkörperchen angesehen werden, welche zuweilen eine rötliche Farbe des Gebildes für das unbewaffnete Auge ausmachen, die Scholle ist ein zähes klebriges Ganzes, erzeugt man unter dem Deckglas einen möglichst lebhaften Strom der Blutflüssigkeit, so ist es nicht möglich, durch diesen jene mit

hinwegzuschwemmen oder sie auch nur auseinander zu reissen, so fest haftet sie an Deckglas und Objektträger. Die bedeutende Haftfähigkeit kommt jedem einzelnen Körnchen zu, denn man sieht, wie an zahlreichen ganz isoliert liegenden derartigen granulis, bei strömender Flüssigkeit die roten Blutkörperchen an- und wieder abprallen, ohne jene zu dislocieren. In der Litteratur begegnete ich der Angabe, dass das grosse Haftvermögen der weissen Blutkörperchen wahrscheinlich auf ihrem Gehalt an Lecithin zurückzuführen sei. (Schmidt-Mülheim, Grundriss d. spez. Physiolg. d. Haussäugetiere, 1879, S. 25.) Diese Klebrigkeit fixiert die weissen Blutkörperchen resp. die granula so unter dem Deckglase, dass man vergeblich den Zerfall der noch erhaltenen Elemente zu jenem körnigen Material während der mikroskopischen Beobachtungen erwartet. Ich glaube so eine Bemerkung Al. Schmidts erklären zu können: „Die einzelnen Stadien des Zerfalls sind leicht wahrzunehmen bei gleichzeitiger Betrachtung verschiedener Zellen, dagegen ist es mir bis jezt nicht gelungen, das Fortschreiten desselben mikroskopisch an ein und derselben Zelle zu beobachten." (Pflüg. Archv. XI, S. 528.)

Es resultiert also aus der bisherigen Auseinandersetzung, dass das Dinatriumphosphat den Zerfall der weissen Blutkörperchen und ihr Verkleben zu Körnchenschollen nicht zu verhindern vermag, während eine eigentliche Faserstoffbildung bei genügendem Salzgehalt nicht zu Stande kommt. Die beschriebene Schollenbildung aus den „Elementarkörnchen" der weissen Blutkörperchen, (Landois, Physiolg. 9 Auflg. § 15, IV.,) tritt überall da auf, wo wenig oder kein streifiges Faserstoffmaterial vorhanden ist, ist dagegen dieses prävalierend, so sieht man meist die granula gleichmässig diffus oft wie einen Schleier das echte Fribin bedecken. Interessant und von Bedeutung für das Verständnis des Gerinnungsvorgangs ist die Beziehung, welche die Trümmer der

weissen Blutkörperchen einerseits mit dem sich bildenden Faserstoff andrerseits unterhalten. Ich antecipiere die Behauptung, dass allemal der Faserstoffbildung körniger Zerfall der weissen Blutkörperchen vorangeht und dass dieser ein genetisches Moment jener ist. — Ältere Beobachter haben ohne Zweifel den Detritus für körniges Fibrin gehalten, wie ich aus einer Bemerkung Joh. Müllers entnehme: „Hewson hat schon gute Gründe dafür beigebracht, dass der Faserstoff nicht in den Blutkörperchen sondern ausser ihnen im Blut vorhanden ist. Hier kann er entweder aufgelöst oder fein verteilt als Körnchen vorhanden sein, die sich bei der Gerinnung verbinden, wie Milne Edwards vermutete." Joh. Müller, Handb. d. Physiolg. d. Menschen, 1844, S. 103.) — Leider waren meine Bemühungen, direkt unter dem Mikroskop die Gerinnung von Salzblut, durch Wasserzusatz vom Rande des Deckglases her zu verfolgen, noch von keinem Erfolg begleitet. Dr. Semmer der bei Al. Schmidt gearbeitet hat, schreibt von sog. „Übergangsformen" im Pferdeblut, die den weissen Blutkörperchen sehr nahe stehen, folgendes: „An einigen Präparaten sieht man bei der beginnenden Faserstoffausscheidung scheinbar von den zu farblosen Körnerhaufen zerfallenen roten Körnerkugeln ausgehend, feine unter verschiedenen Winkeln sich kreuzende Faserstoffzüge verlaufen, welche die Körnchenhaufen zuletzt vollständig einschliessen" . . . . (Pflüg. Archiv XI, S. 563).

Als Ersatz für die mir fehlende direkte Beobachtung der Gerinnungsentwickelung reihe ich einige Bilder aneinander, welche die Phasen der Fibrinbildung, wenn sie Zeit hat, sich allmählich zu vollziehn, sehr schön vorstellen. Sie sind hergenommen aus jenem Versuch, durch Dialyse die Gerinnung des Dinatriumphosphatblutes zu restituieren.

Das erste Bild liefert die Kontrollprobe, es zeigt die schon genügend besprochene „Körnchenscholle"; nur körniges, kein streifiges Material! — Das zweite Bild ist aus dem

ersten kleinen Koagulum im Dialysator gewonnen. Neben dem körnigen Material erkennt man zarte streifige Massen; wo diese mit der Zupfnadel in möglichst feine Fäden auseinandergezogen wurden, sieht man hier und da eine höchst zarte helle „Perlschnur", gebildet durch einen Fibrinfaden, dem in kleinen Zwischenräumchen einzelne Elementarkörnchen aufgereiht sind. Die übrige granulierte Substanz liegt bald mehr schollenförmig, bald mehr diffus eng dem streifigen Substrat an und auf, und überall da, wo das Filzwerk desselben präparatorisch zerrissen worden, haften an ihm die granula, während die zwischenliegenden Spalten frei oder von roten Blutkörperchen angefüllt erscheinen. — Das dritte Bild ist ein Partikelchen vollständig fertigen Gerinnsels. Hier imponiert das streifige, straffe Fibrin, welches mit feiner Körnermasse dicht bedeckt ist; vergebens sucht man einzelne Körnchenschollen, noch erhaltene Leukocyten sind ein seltener Fund.

Die enge Beziehung zwischen den zerfallenen weissen Blutkörperchen und dem Faserstoff als solchem, welche sich überall, wo beide vorhanden sind, dem Auge zu erkennen giebt, lässt es allein schon sehr unwahrscheinlich erscheinen, dass sie etwas Zufälliges, für die Fibrinbildung Belangloses sei. Verhalten sich doch die roten Blutkörperchen dem Faserstoff gegenüber viel selbständiger. Die von mir beigebrachten Beobachtungen mögen nur ein aus den Versuchen mit Dinatriumphosphatblut gewonnener kleiner Beitrag sein, zu der von Al. Schmidt auch chemisch erforschten Beteiligung der weissen Blutkörperchen an der Fibrinbildung. (Pflüg, Archiv IX, S. 353 ff. c. XI, S. 526 ff.)

Ob gerade die Gegenwart der Elementarkörnchen an sich eine conditio sine qua non für die Fibrinbildung ist, erscheint freilich zweifelhaft, es ist jedenfalls nur notwendig, dass der körnige Zerfall der Leukocyten einmal stattgefunden hat, bevor die eigentliche Faserstoffausscheidung

möglich wird. In dem Versuch 27. 2. 96 cf. S. 25 waren die weissen Blutkörperchen und ihre Trümmer durch den Filtrationsprocess erheblich zurückgehalten, und doch war die später erreichte Gerinnung des sehr zellarmen Plasmas vollständig und umfangreich. Die beim Zerfall der Leukocyten gelieferten Gerinnungsfaktoren (fibrinoplastische Substanz und Fibrinferment) müssen dann im Plasma sich lösen und so, getrennt von den granulis, wirksam sein. Es entspricht dies vollständig den auf zahlreiche Experimente gegründeten Ansichten Al. Schmidts. Übrigens haben wir im tierischen Organismus Analoga dafür, dass Fermente an körnige Zellenbestandteile geknüpft sind, z. B. das Propepsin (Landois, Lehrb. d. Physiologie, Aufl. 9. § 168; ferner stossen die Drüsenzellen des Pankreas, ein Ferment haltiges Sekret liefernd, Körnchen ihrer „Innenschicht" ab. (Landois, Physiologie, § 172.)

Bildung von Körnchenschollen beobachtete ich bei den verschiedensten Gelegenheiten, wo nur immer weisse Blutkörperchen dem Zerfall preisgegeben waren. Wie wir schon sahen, kann sie, ohne Faserstoffbildung folgen zu lassen, unter Umständen vor sich gehen — in älterem gerinnungsunfähigem Dinatriumphosphatblut. — Vorzugsweise schön und reichlich präsentierten sich reine Körnchenschollen in 3,17% Dinatriumphosphatblut, welches mit dem CO_2-Strom behandelt wurde (S. 31). CO_2 scheint ganz besonders den Zerfall der Leukocyten zu befördern. In vielen Schollen, die zahlreiche erst teilweis zerfallene weisse Blutkörperchen enthalten, kann man sehr deutlich schon aus der Lage ihre enge Zusammengehörigkeit mit dem Detritus feststellen; sie liegen wie Marksteine dem granulierten Felde auf und an, während die accessorischen roten Blutkörperchen in keine Beziehung zu der Gesamtfigur der Scholle zu bringen sind. In höherem Grade als CO_2 vermag NaCl die Zertrümmerung der weissen Blutkörperchen und ihr Verkleben zu Schollen

zu bewirken. Hoch konzentrierte NaCl-Lösungen lassen rapide und umfangreiche Flockenausscheidung d. h. Körnchenschollenbildung zu stande kommen, (Versuch 12. 5. 96, Nr. 2—5) bei sehr geringer Faserstoffbildung in der Folge; mit sinkender Konzentration der NaCl-Lösung hat dagegen Übergang zur normalen Gerinnung mit reichlichem Fibrin statt, wie uns Nr. 6 exp. cit. beweist, wo eine $^1/_{16}$ conc. Sol. natr. chlorat, etwa 1,25% des Salzes entsprechend, benutzt wurde. Nr. 23 des in Rede stehenden Versuchs lieferte ein mikroskopisches Musterbild zur Veranschaulichung der innigen Beziehung unsrer Elementarkörnchen zum Faserstoff. Mit grösster Deutlichkeit erkannte man viele einzelne feine „Perlschnuren"; der ganzen granulierten Masse lag ein äusserst zartes Fasergewirr zu Grunde, das mit der Nadel zerrissen, niemals von seinen granulis befreit werden konnte. Auch im Magnesiasalzblut konnte ich den Zerfall der weissen Blutkörperchen zu Körnchenschollen konstatieren. — Im normal gerinnenden Blut wird es wohl kaum jemals zur Bildung freier Körnchenschollen kommen, weil die Bedingungen zur Entstehung streifigen Fibrins so günstig sind, dass diese unmittelbar mit dem Zerfall der Leukocyten einhergeht. In dem zu Anfang dieser Arbeit erwähnten äusserst langsam spontan gerinnenden pleuritischen Exsudat, gelang es mir, nach längerem Suchen, am zweiten Tage freie körnige Schollen aufzufinden, während bei der weniger langsam gerinnenden (15 Min.) pleuritischen Flüssigkeit ein gleicher Befund nicht zu verzeichnen war.

Unserer Betrachtung der Farbenveränderung, der Gerinnungs-Hemmung und -Restitution, sowie endlich der Erscheinungen an den zelligen Bestandteilen bei Gegenwart gewisser Mengen von Dinatriumphosphat im Blute, schliesst sich die Darlegung einiger Transfusionsversuche an, in

denen das Phosphat als Gerinnung hemmendes Agens angewendet worden ist.

Die ideale Anforderung des Physiologen an eine Transfusion liegt, darin, Blut eines tierischen Organismus einem andern so einzuverleiben, dass es in diesem sich wie ein entsprechendes Plus des eigenen völlig intakten Blutes verhält. Bei der Transfusion mit gleichartigem Blut, die heute nur noch allein wissenschaftlich gerechtfertigt werden kann, tritt uns von allen störenden Momenten als schwerstwiegendes die Gerinnungsfähigkeit resp. die beträchtliche Gerinnungsneigung des aus seinen natürlichen Gefässen ausgetretenen Blutes entgegen. Geronnenes Blut schleppt, wo es in den Blutzirkel des Versuchstieres gelangt, die grosse Gefahr der Embolie in denselben hinein. Wir wollen also transfundieren mit Umgehung dieser Gefahr und wollen das Blut gerinnungsunfähig machen. Eine Methode hierzu ist das Defibrinieren. Indess einer eingehenden Kritik können gewichtige Mängel dieses Verfahrens nicht entgehen. Mit dem durch Schlagen erzeugten Gerinnsel raube ich dem Blute ein gewisses Quantum seiner Eiweisskörper und Salze, wodurch ein uns in seiner Grösse zwar nicht bekanntes, sicher aber vorhandenes Minus an der Güte des Blutes entsteht. Durch das Schlagen werden die zelligen Bestandteile, von denen die roten Blutkörperchen hier besonders zu beachten sind, mechanisch alteriert, einige wenigstens werden zertrümmert, die Mehrzahl behält freilich ihre Lebensfähigkeit (Landois, die Transfus. d. Blutes 1875, S. 90 ff.; jedenfalls darf auch ein geringes schädigendes Moment, wie dieses, nicht übersehen werden, da es mit andern sich zu grösserm negativem Wert summiert. Endlich hat A. Schmidt uns gelehrt, defibriniertes Blut als eine Lösung von Fibrinferment und fibrinoplastischer Substanz anzusehen, bei deren Ueberleitung man demzufolge nur auf die Funktion der natürlichen Gerinnungshemmung rechnen kann, um die theoretisch durch-

aus notwendige Gerinnung für praktisch irrelevant zu erklären. (cf. 6 S.)

Die angeführten Nachteile, welche die Defibriniermethode für die Transfusion mit sich bringt, fallen bei der Gerinnungsverhütung durch Salzzusatz fort. — Aufgefordert durch Herrn Geh.-Rat Landois habe ich mit dem nat. phosph. als Gerinnung hemmendem Körper Transfusionsversuche gemacht, deren Resultat sich aus nachstehenden zusammenfassenden Mitteilungen ergeben wird. Ich beschränke mich hier lediglich auf das Tierexperiment und wage es nicht, allein daraus weitgehende Konsequenzen etwa für die therapeutische Verwendung des gerinnungsunfähigen Salzblutes abzuleiten.

Um mir ein Urteil über die Einwirkung des nat. phosph. an sich auf den tierischen Organismus zu bilden, infundierte ich zweimal eine einfache Lösung des Salzes. — Das erste Tier (11. 6. 95.) wog 1740 gr. und erhielt 30 ccm. Sol. nat. phosph. 4%, also 1,200 gr. des Phosphats; das zweite Kaninchen (23. 6. 96.) wog 2090 gr. und erhielt 25 ccm. Sol. nat. phosph. 4,5%, somit 1,125 gr. des Salzes. Den Tieren wurde — auch in den folgenden Versuchen — die oberflächliche Jugularvene rechterseits blossgelegt, das Gefäss je einmal in einem Abstand von ca. 3 cm. mit einer Ligatur versehn, deren obere vor Einführung der Kanüle zur Vermeidung einer Blutung aus dem zentralen Ende geknüpft wurde, während die untere zunächst als Schlinge diente, um die Kanüle bequem in die angeschnittene Vene einführen und das Gefässrohr dann durch Anziehen der beiden Fadenenden um die eingeschobene Kanüle genügend fixieren zu können. Die Infusionsflüssigkeit befand sich in einer einfachen graduierten Bürette mit leicht drehbarem, eingeschliffenem unterem Glashahn; mit dem Ende der Bürette stand durch ein kleines Kautschukrohr-Schaltstück ein in der Mitte rechtwinklig abgeknicktes Glasröhrchen in Verbindung, an seinem freien Ende in eine Spitze mit kleiner stumpfrandiger Oeffnung

ausgezogen. Bei der beginnenden Infusion nun war es mein Bestreben, 1. auch den geringsten Lufteintritt in die geöffnete Vene zu vermeiden, weshalb ich stets den Hahn der Bürette, die ein Assistent hielt, ein Weniges öffnen liess und die Kanüle einführte, während aus ihr heraus bereits Infusionsflüssigkeit tröpfelte; 2. vermied ich ein zu eiliges Einströmen der Flüssigkeit in die Vene, indem ich jedesmal, sobald einige ccm. übergeleitet waren, die Transfusion für einige Momente unterbrach. Es wurde so den vasomotorischen Einrichtungen im Körper des Tieres die Aufgabe, das gesammte Gefässrohr dem Plus der Flüssigkeitsmenge zu adaptieren, erleichtert und einer gefahrbringenden Blutstauung, wie sie Landois experimentell, freilich an anämischen Tieren, hervorrief, vorbeugte. (Landois, die Transf. d. Blutes. 75. S. 113 f.) Beim Einführen der Kanüle in die Vene fand zwar ein minimaler Blutverlust statt, einen eigentlichen depletorischen Aderlass machte ich aber niemals bei meinen Experimenten, da die vermehrte Flüssigkeit im Gefässrohr nach Versuchen von Rosa, Mittler, Eulenburg e. Landois, sowie Worm-Müller, den Blutdruck merkwürdig wenig alteriert. „Aus den Untersuchungen geht hervor, sagt Landois (L. d. Tr. d. Bl. S. 100), dass bei Anstellung von Transfusionen eine mässige Vermehrung der Blutmasse in keiner Weise zu befürchten ist. Man hat also durchaus nicht nötig, bei Transfusionen einen äquivalenten depletorischen Aderlass zu machen, wenn dieser nicht, etwa wie bei Vergiftungen, von anderen Gesichtspunkten dringend indiziert erscheint."

Während der Operation atmeten meine Versuchstiere ruhig und gleichmässig, abgesehn von einigen meist zu Anfang bemerkbaren längeren Atempausen, denen ich keine weitere Bedeutung beimesse, da ich gelegentlich bei Feststellung der Respirationsfrequenz auch am ganz intakten Kaninchen Ähnliches beobachtete. Bei der zweiten Infusion von Sol. nat. phosph. (23. 6. 96) traten, nachdem ungefähr

20 ccm. übergeleitet waren, Konvulsionen auf, worauf noch etwa 5 ccm. vorsichtig infundiert wurden, ohne dass die Erscheinungen sich steigerten. Unmittelbar nach der Infusion zeigten beide Tiere nicht den geringsten Grad von Benommenheit oder Mattigkeit. Die vorgenommene Temperaturmessung bespreche ich unten im Zusammenhang mit den Ergebnissen der übrigen Versuche. Im ersten Versuch wandte ich nun mein Augenmerk allein der Untersuchung des Urins auf Albumen und Hämoglobin zu, habe aber niemals in der freilich beschränkten Beobachtungszeit von drei Tagen Albuminurie oder Hämoglobinurie konstatieren können. Im zweiten Versuch habe ich die Harnausscheidung genauer und länger (8 Tg.) beobachtet mit Berücksichtigung des täglich abgegebenen Phosphorsäurequantums. $1^1/_2$ Std. post operationem fand sich bereits eine ansehnliche Menge (60 ccm). Urin im Fanggefäss, am nächsten Morgen 8 h. — 15 Std. p. op. — mass ich 178 ccm. Der Urin besass helle Farbe und alkalische Reaktion, er enthielt 0,150 % P_2O_5, was einer absoluten Menge von 0,267 gr. gleichkommt. Die quantitative Bestimmung geschah mit Uranylnitratlösung und Reaktion des Gemisches auf Kaliumferrocyanidlösung, die ich der Anwendung von Kochenilletinktur bei weitem vorziehe. (Schwanert, Hilfsbuch zur Ausführung chem. Arbeiten S. 360.) Den Harn des nämlichen Kaninchens hatte ich bereits 12 Tage vor der Infusion auf seinen Phosphorsäuregehalt untersucht und gefunden, dass derselbe erheblichen Schwankungen unterlag, allerdings bei quantitativ nicht geregelter Fütterung des Tieres. Die prozentualischen Schwankungen lagen in meinen Beobachtungen zwischen 0,145 %—1,050 % P_2O_5, die Differenzen der absoluten täglichen Ausscheidung zwischen 0,188 gr.—0,532 gr. Die 24-stündige Harnmenge betrug in den 12 Tagen der Vorbeobachtung zwischen 40 ccm.—150 ccm. — Aus einer Vergleichung der Harnuntersuchung vor und nach der

Operation ergiebt sich also, dass die Harnmenge post op. das Maximum aller Beobachtungen vorstellt, dass der prozentualische P_2O_5 Gehalt nahezu das minimum erreicht, während die absolute P_2O_5 Ausscheidung ein Durchschnittsquantum ist. Man ersieht daraus, dass der Organismus die nach der Infusion vorhandene erhebliche Hydrämie sofort durch eine reichliche Harnausscheidung zu kompensieren suchte. Die mit der reinen Dinatriumphosphatlösung eingeführte Phosphorsäure dagegen veranlasste keine supernormale Steigerung des Phosphatgehaltes im Harn, wiewohl anzunehmen ist, dass ein Teil derselben sogleich mit jener ersten reichlichen Urinausscheidung aus dem Blute herausgeschwemmt worden ist, während der übrige Teil einstweilen in den Geweben retiniert wurde. Bei der Untersuchung des Harns auf Eiweiss wurden stets mindestens die Essigsäure-Kochprobe und die Salpetersäurereaktion nebeneinander angestellt; für die Untersuchung auf Blutfarbstoff bediente ich mich der von Landois besonders empfohlenen Heller'schen Probe. (Landois d. Transf. d. Blutes 1875. S. 46). Die Untersuchung auf Albumen ergab nur am 5. Beobachtungstage ein anscheinend positives Resultat, da eine im filtrierten Harn vorhandene Trübung weder auf Essigsäure-(Kochprobe) noch auf Salpetersäure-Zusatz verschwand. Auf eine durch das infundierte nat. phosph. erzeugte Nephritis kann ich diese Trübung jedoch nicht zurückbeziehn, sie war einmal nur ganz plötzlich und vorübergehend vorhanden und war auch nicht so typisch wie die echte Eiweisstrübung, ferner hatte ich schon ganz ähnliche nur etwas schwächere Trübung im Harn desselben Tieres kurz vor der Infusion konstatieren können. Zu ihrer Erklärung führe ich an, dass der Harn in dem Isolierraum, der zur Beobachtung des Tieres diente, mit dessen faeces in Berührung kam und ebenso — es war ein weibliches Tier — mit dem Vaginalsekret. Die Untersuchung des Harns auf Blutfarbstoff er-

gab hier wie im vorigen Versuch ein negatives Resultat. Die Urinmenge vom 3.—5. Beobachtungstage war eine auffallend geringe, wahrscheinlich deshalb, weil zweifellos ein Darmkatarrh leichteren Grades bestand, wofür die mehr als gewöhnlich feuchten faeces sprachen. Am 6. Tage nach der Operation waren alle Erscheinungen bereits zurückgegangen. Ich bemerke noch, dass das Kaninchen schon $1^3/_4$ Stunde nach der Infusion die ihm vorgesetzte Nahrung nahm und dass auch während der ganzen Folgezeit seine Fresslust nicht geringer war wie vor der Operation. Äusserlich machte das Kaninchen vollständig den Eindruck eines normalen gesunden Tieres.

Das aus den beiden Versuchen hervorgehende Resultat: Dinatriumphosphatlösungen im Verhältnis obiger Versuche einem Kaninchen infundiert, rufen weder schwere noch dauernde pathologische Erscheinungen hervor, wurde mir durch 4 Transfusionen mit einem gerinnungsunfähigen Dinatriumphpsphatblute weiterhin bestätigt.

No. 1. (10. 6. 95.) 2698 gr schw. Kaninchen erhält 12 ccm. einer Mischung von Blut und Sol. nat. phosph. 4% aa. Es entspricht dies 0,24 gr. nat. phosph. und einer Vermehrung der Gesammtblutmenge um das 0,09-fache. (Gewicht des Gesammtblutes gerechnet zu $^1/_{20}$ des Körpergew.).

No. 2. (5. 5. 96.) 2720 gr. schw. Kaninchen erhält 7 ccm. einer Mischung: 20 ccm. Blut: 25 ccm. Sol. nat. phosph. 6%. Es entspricht dies 0,233 gr nat. phosph. und einer Vermehrung der Gesammtblutmenge um das 0,05-fache.

No. 3. (12. 5. 96.) 1460 gr schw. Kaninchen erhält 20 ccm. einer Mischung: 30 ccm. Blut: 20 ccm. Sol. nat. phosph. 9%. Es entspricht dies 0,72 gr. nat. phosph. und einer Vermehrung der Gesamtblutmasse um das 0,27-fache.

No. 4. (16. 5. 96.) 2000 gr schw. Kaninchen erhält 14 ccm. einer Mischung: 45 ccm. Blut: 20 ccm. Sol. nat. phosph.

9% Es entspricht dies 0,39 gr. nat. phosph. und einer Vermehrung der Gesamtblutmasse um das 0,14-fache.

Die Blutmischung wurde so angestellt, dass das aus der Ader (ven. jugularis) eines Kaninchens strömende Blut sich direkt mit der Gerinnung verhütenden Phosphatlösung vereinigte. Diese Mischung wurde nun möglichst bald einem zweiten Kaninchen in der oben beschriebenen Weise transfundiert. Um Verunreinigungen der Blutmischung etwa durch hineingefallene Haare oder dergl. zu beseitigen, kolierte ich das Salzblut durch ein Leintuch, welches 24 Stunden vorher in Sol. nat. phosph. 9% gelegen hatte. Auswaschen des Tuches mit physiologischer Kochsalzlösung ist unzweckmässig, da diese das Flüssigbleiben des Salzblutes beeinträchtigt (cf. Versuchsreihe 12. 5. 96.) wie ich es auch in Versuch Nr. 2. beobachtete, wo das Koliertuch vorher mit 0,9% NaCl-Lösung durchtränkt war. Während der Vorbereitungen zur Transfusion sank natürlich die Temperatur der Blutmischung und zwar annähernd auf die jeweilige Höhe der Zimmertemperatur, (17°—20° C.) ein Vorteil, der durch besondere Erwärmungsvorrichtungen, wo es erforderlich erscheint, vermieden werden könnte.

Vor und nach der Operation wurde in sämtlichen Versuchen mit Einschluss der Infusionen reiner Dinatriumphosphatlösungen eine Messung der Temperatur in recto vorgenommen, wobei die 6 Experimente übereinstimmend folgendes Resultat lieferten: Unmittelbar nach der Operation ist die Temperatur etwa um 1°C. niedriger wie vor der Operation, dann steigt sie im Lauf der nächsten 24 Std. zu fast fieberhafter Höhe, um darauf mehr oder weniger schnell zur Normalen zurückzukehren. Im Versuch Nr. 3 ist z. B. folgende Temperaturangabe verzeichnet: ante op. 39°, post. op. 37,7° 2 1/2 Std. später 39,5°, 12 Std. später 38,7°.

Es gilt nun, diese Thatsachen zu erklären — zunächst den Abfall der Temperatur post operationem. Ich mache

hierfür folgende 3 Momente verantwortlich, die in Summa in Rechnung zu ziehen sind: Erstens ist experimentell durch Landois festgestellt worden, dass Tiere während sie mit gespreizten Extremitäten aufgebunden sind, mehr Wärme abgeben wie bei gewöhnlicher Körperhaltung. (Landois Lehrb. d. Physiolg. Auflg. 9, S. 215, 4.)
Zweitens kann auch schon durch geringe Blutverluste, wie ich sie bei meinen Transfusionen unabsichtlich herbeiführte, Temperaturremission zustande kommen. (Landois, die Transf. des Blutes 1875, S. 147.) Drittens endlich ist nicht zu übersehen dass den Tieren eine Flüssigkeit transfundiert wurde von einer Temperatur, die ca. 20° C unter der Durchschnittskörpertemperatur des Kaninchens lag. Die beiden letztgenannten Gründe können natürlich nur in geringem Grade in unsern Versuchen Temperatur erniedrigend gewirkt haben.

Der dem Abfall folgende febrile Temperaturanstieg erscheint — ganz allgemein gesprochen — als eine „Reaktion" des Organismus auf die durch die Transfusion gesetzten Veränderungen. Dieselben sind in unsern Versuchen einmal mechanische, insofern das Zirkulationssystem fast plötzlich mit einer vermehrten in Umlauf zu setzenden Flüssigkeitsmenge belastet wird, ferner sind die Veränderungen chemische, indem die Zusammensetzung des Blutes durch das transfundirte nat. phosph. und das zu seiner Lösung verbrauchte Wasser abgeändert wird. Welche Vorgänge im Einzelnen jene Temperatursteigerung zu Wege bringen, entzieht sich unserer unmittelbaren Beobachtung.

Soll das transfundierte Dinatriumphosphatblut in dem ihm zugewiesenen tierischen Organismus seine spezifischen Funktionen ausüben, so müssen namentlich die roten Blutkörperchen lebensfähig und lebenskräftig geblieben sein. Könnte nicht etwa das nat. phosph. die roten Blutkörperchen ihrer Vitalität beraubt haben? — Als einziges Mittel, diese Frage zu ent-

scheiden, steht uns die Transfusion selbst zur Verfügung. „Die aus dem Körper entfernten roten Blutkörperchen sind dann als tot zu betrachten, wenn sie, zurückgekehrt in die Blutbahn, sich schnell auflösen, wenn das Plasma vom gelösten Hämoglobin ihrer Körper sich rötet und der Blutfarbstoff in verschiedenen Sekreten auftritt." (Landois, die Transfusion des Blutes, 1875, Seite 49.) Dieses von Landois hingestellte Kriterium habe ich auch bei meinen Versuchen stets beobachtet, indem ich den Harn — mit der Heller'schen Probe — auf Hämoglobin untersuchte, sobald ich einmal transfundiert hatte. Das Ergebniss war hier, wie bei jenen beiden Transfusionen reiner Dinatriumphosphatlösung, ein entschieden negatives. Verschweigen will ich indess nicht, dass ich in einem Falle (Nr. 3) eine interkurrente, am filtrierten Harn sicher nachzuweisende Albuminurie beobachtete. Sie trat am Tage nach der Transfusion auf und verschwand am 5. Tage vollständig. (Dauer v. 13.—16. 5. 96. incl.) Die Harnausscheidung war während dieser Zeit reichlich, weil das Tier Grünfutter genoss, in den 4 Tagen wurden zusammen 239 ccm Urin gemessen. In den ersten beiden Tagen war die Reaktion desselben sauer, was sonst bei Herbivoren nur im Hungerzustand beobachtet wird. (Landois, Lehrb. d. Physiol. Aufl. 9. § 257.) Die Temperatur differierte in dieser Zeit innerhalb der normalen Grenzen und zwar zwischen 38,7° C. (13. 5. 8 U. Mg.) — 37,7° C. (16. 5. 8 U. Mg.) die mikroskopische Untersuchung des durch Futterreste und Faeces erheblich verunreinigten Harns zeigte keine aus den Harnkanälchen der Niere stammenden Cylinder, dagegen selten schön ausgeprägte Krystalle phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia. Das Aeussere des Tieres war normal, seine Fresslust niemals vermindert. — Ich weise nur den einen Einwand zurück, die Albuminurie dieses Falles sei auf einen Zerfall der transfundierten roten Blutkörperchen

zu beziehen. Wäre dies der Fall, so hätte doch mit dem nicht unbeträchtlichen Eiweissgehalt des Harns das Vorhandensein von Blutfarbstoff einhergehn müssen; dieses Symptom ist aber weder hier noch in den übrigen Versuchen aufgetreten. Das Fehlen auch nur geringer Fiebertemperaturen, das normale Aeussere des Kaninchens, seine Fresslust und endlich das völlige Verschwinden der Albuminurie am 5. Tage, genügen, obigen Einwand für hinfällig zu erklären. Die Darlegung aller möglichen Vermutungen zur Erklärung des pathologischen Symptoms darf ich als zwecklos unterlassen.

Das Ergebnis meiner Transfusionsversuche mit gerinnungsunfähig gemachtem Dinatriumphosphatblut fasse ich in den Satz zusammen: Die Ueberleitung eines frischen gerinnungsunfähigen Dinatriumphosphatblutes von einem Kaninchen auf ein anderes ist für das gesunde Tier bis zu einer Vermehrung seines Gesamtblutgehaltes um $^1/_4$ als sehr wohl möglich und gefahrlos für die Erhaltung des Lebens erwiesen.

Nachdem ich am Eingange dieser Arbeit Herrn Geh. Medizinalrath Prof. Dr. L. Landois für die Überweisung derselben meinen Dank ausgesprochen habe, ist es mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Privatdozent Dr. Richter sowie Herrn Dr. Rosemann, Assistenten des physiologischen Instituts zu Greifswald, für Rat und freundliche Unterstützung bei meiner Arbeit zu danken.

Lebenslauf.

Am 12. Oktober 1872 wurde ich, Johannes, Martin, Ehrenfried Clamann als zweiter Sohn des Pastors Carl Clamann zu Zühlsdorf, Kr. Arnswalde, Nmk. geboren. Den ersten Unterricht empfing ich im Elternhause. Von Ostern 1883 bis Ostern 1888 besuchte ich das Gymnasium zu Stargard i. Pom., von Ostern 1888 an das zu Dramburg i. Pom., welches ich Ostern 1892 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Um Medizin zu studieren ging ich darauf nach Marburg a. L., hier bestand ich Ostern 1894 die ärztliche Vorprüfung. Von Ostern 1894 an setzte ich mein Studium in Greifswald fort, wo ich am 8. April 1896 das Examen rigorosum bestand.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren Professoren und Dozenten:

Marburg.

Gasser, Külz, Melde, A. Meyer, Plate, Sandmeyer, Strahl, Zincke, Zumstein.

Greifswald.

Arndt, Beumer, Bonnet, Busse, Grawitz, Heidenhain, Helferich, Hoffmann, Krabler, Loeffler, Mosler, Peiper, Pernice, v. Preuschen, R. Schirmer, O. Schirmer, Schulz, Strübing.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen Dank aus.

Thesen.

I.

Der körnige Zerfall der Leukocyten, welcher der Fibrinbildung voraufgeht, steht mit dieser in ursächlichem Zusammenhang.

II.

Bei der Behandlung der Chlorose junger Mädchen ist eine forcierte Körperthätigkeit kontraindiziert.

III.

Mastkuren, welche eine möglichste Vermehrung des Fettansatzes anstreben, sind in allen Fällen vom physiologisch-therapeutischen Standpunkt aus verwerflich.